

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD
RECARBRIO®
Imipenem 500 mg - Cilastatina 500 mg - Relebactam 250 mg

CONTRAINDICACIONES

RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave conocida (reacción alérgica sistémica grave como anafilaxia) a cualquier componente de RECARBRIO.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) graves y ocasionalmente mortales en pacientes que reciben tratamiento con betalactámicos. Antes de iniciar la terapia con RECARBRIO, se debe investigar cuidadosamente sobre reacciones previas de hipersensibilidad a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros betalactámicos y otros alérgenos. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad a RECARBRIO, suspender la terapia inmediatamente. RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a cualquier componente de RECARBRIO (ver Contraindicaciones).

Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central (CNS)

Se han informado reacciones adversas del CNS, como convulsiones, estados de confusión y actividad mioclónica, durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO, especialmente cuando se superaron las dosis recomendadas de imipenem. Estas se han informado con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del CNS (por ejemplo, lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida.

Debe continuarse el tratamiento con anticonvulsivos en pacientes con trastornos convulsivos conocidos.

Si ocurren reacciones adversas del CNS, incluidas convulsiones, los pacientes deben someterse a una evaluación neurológica para determinar si RECARBRIO debería suspenderse.

Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico

El uso concomitante de RECARBRIO con ácido valproico o divalproex sódico puede aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones. Evitar el uso concomitante de RECARBRIO con ácido valproico o divalproex sódico o considerar fármacos antibacterianos alternativos distintos de los carbapenémicos [ver Interacciones medicamentosas (ácido valproico)].

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD)

Se informaron casos de diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluido RECARBRIO, y su gravedad puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, provocando un crecimiento excesivo de *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, que contribuyen al desarrollo de CDAD. Cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir una colectomía. CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibacterianos. Es necesario mantener una cuidadosa historia clínica porque se ha informado que CDAD ocurre más de 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, es posible que deba interrumpirse el uso del antibacteriano en curso no dirigido contra *C. difficile*. Debe instituirse la administración apropiada de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos, tratamiento antibacteriano de *C. difficile* y cirugía según lo indicado clínicamente.

Desarrollo de Bacterias Resistentes a los Fármacos

Es poco probable que al recetar RECARBRIO en ausencia de prueba o fuertes sospechas de una infección bacteriana o indicación profiláctica se proporcione un beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones.

- Reacciones de Hipersensibilidad [ver Advertencias y Precauciones (Reacciones de Hipersensibilidad)]
- Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central [ver Advertencias y Precauciones (Convulsiones y otras Reacciones Adversas del Sistema Nervioso Central (CNS))]
- Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico [ver Advertencias y Precauciones (Aumento del Potencial de Convulsiones Debido a la Interacción con el Ácido Valproico)]
- Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD) [ver Advertencias y Precauciones (Diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (CDAD))]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Resumen de la Evaluación de Seguridad de RECARBRIO

La seguridad se evaluó principalmente en tres ensayos doble ciego controlados con activos en HABP/VABP, cUTI y cIAI (ensayos 1, 2 y 3 respectivamente).

En el ensayo HABP/VABP (ensayo 1), los pacientes fueron tratados con RECARBRIO o piperacilina y tazobactam (4,5 gramos).

En el ensayo cUTI (ensayo 2) y el ensayo cIAI (ensayo 3), los pacientes en las ramas de tratamiento fueron tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg y relebactam 250 mg o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg y relebactam 125 mg (no una dosis aprobada), y los pacientes del grupo de control fueron tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más placebo (solución salina normal IV). En los ensayos 2 y 3, la duración media de la terapia intravenosa en pacientes tratados con imipenem/cilastatina más 250 mg de relebactam fue de aproximadamente 7 días.

Experiencia de ensayos clínicos en pacientes con HABP/VABP

El ensayo 1 incluyó a 266 pacientes adultos tratados con RECARBRIO y 269 pacientes tratados con piperacilina y tazobactam (4,5 gramos) administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. La edad media fue de 60 años, el 43% de los pacientes tenía 65 años o más, el 31% eran mujeres y el 22% tenían infección polimicrobiana. La puntuación media de la Evaluación de la salud crónica y fisiología aguda (APACHE) II fue de 15 y el 48% de los pacientes tenía una puntuación APACHE II mayor o igual a 15 al inicio del estudio. En general, 260 (49%) pacientes fueron ventilados en el momento de la inscripción, incluidos 194 (36%) pacientes con VABP y 66 (12%) pacientes con HABP ventilado.

Experiencia de Ensayos Clínicos en Pacientes con cUTI incluyendo Pielonefritis

El ensayo 2 incluyó a 198 pacientes adultos tratados con imipenem/cilastatina y relebactam (99 pacientes cada uno con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 125 mg o relebactam 250 mg) y 100 pacientes tratados con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. Después de un mínimo de 4 días de terapia intravenosa, los pacientes podrían cambiar a ciprofloxacina oral (500 mg diarios cada 12 horas) para completar el ciclo de tratamiento de 4 a 14 días en total (IV más oral), a discreción del investigador. La edad media fue de 56 años, el 40 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 16 % tenían 75 años de edad o más, el 50% eran mujeres y aproximadamente el 18% tenía insuficiencia renal de moderada a grave.

Experiencia de Ensayos Clínicos en Pacientes con cIAI

El ensayo 3 incluyó a 233 pacientes adultos tratados con imipenem/cilastatina más relebactam (116 sujetos con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg y relebactam 125 mg y 117 sujetos con imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg) y 114 pacientes tratados con imipenem 500

mg/cilastatina 500 mg, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas durante 4 a 14 días, a criterio del investigador. La edad media fue de 49 años, el 23 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 9,8 % tenían 75 años de edad o más, el 42% eran mujeres.

Reacciones Adversas Graves y Reacciones Adversas que Conducen a la Suspensión

En el Ensayo 1, se produjeron reacciones adversas graves en el 27% (71/266) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y el 32% (86/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. Se notificaron reacciones adversas que provocaron la muerte en el 15% (40/266) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 21% (57/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción se produjeron en el 5,6% (15/266) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg/relebactam 250 mg y el 8,2% (22/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. En los ensayos 2 y 3, se produjeron reacciones adversas graves en el 3,2% (7/216) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg y el 5,1% (11/214) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg. No se informaron muertes en pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg solos. Se informaron muertes en el 1,4% (3/215) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 125 mg (no es una dosis aprobada). Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción se produjeron en el 1,9 % (4/216) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg y el 2,3 % (5/214) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg.

Reacciones Adversas Frecuentes

En el Ensayo 1, las reacciones adversas ocurrieron durante el período de seguimiento especificado por el protocolo, que fue la terapia intravenosa más 14 días después de completar la terapia, en el 85% (226/266) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y el 87% (233/269) de los pacientes que recibieron piperacilina y tazobactam. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas más comunes que ocurren en $\geq 4\%$ de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg/relebactam 250 mg o piperacilina y tazobactam en el Ensayo 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurren en un 4% o Más de los Pacientes con HABP/VABP que Recibieron RECARBRIO en el Ensayo 1

Reaccion adversa	RECARBRIO ^a (N=266) N (%)	Piperacilina/Tazobactam ^b (N=269) N (%)
Alteraciones de la Sangre y del Sistema Linfático		
Anemia	28 (10,5%)	27 (10,0%)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	11 (4,1%)	3 (1,1%)
Diarrea	21 (7,9%)	30 (11,2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia	11 (4,1%)	20 (7,4%)
Investigaciones de Laboratorio		
Aumento de la alanina aminotransferasa	26 (9,8%)	19 (7,1%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	31 (11,7%)	20 (7,4%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Hipocalemia ^c	21 (7,9%)	26 (9,7%)
Hiponatremia ^d	17 (6,4%)	3 (1,1%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Rash	11 (4,1%)	5 (1,9%)
^a RECARBRIO, IV cada 6 horas. ^b Piperacilina 4000 mg y Tazobactam 500 mg (4,5 gramos), IV cada 6 horas. ^c Hipocalemia incluye hipopotasemia y disminución del potasio en sangre. ^d Hiponatremia incluye hiponatremia y disminución del sodio en sangre.		

^eRash incluye erupción, erupción eritematosa y erupción generalizada.

Reacciones Adversas Menos Comunes Informadas en el Ensayo 1

La siguiente reacción adversa seleccionada se reportó en sujetos tratados con RECARBIO a una tasa inferior al 4%:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia

En los Ensayos 2 y 3, las reacciones adversas ocurrieron durante el período de seguimiento especificado por el protocolo, que fue terapia intravenosa más 14 días después de completar la terapia, en el 39% (85/216) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg y el 36% (77/214) de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg. La Tabla 2 enumera las reacciones adversas más comunes que ocurren en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg en los Ensayos 2 y 3.

Tabla 2: Reacciones Adversas que Ocurren en Mayor o Igual al 1% de los Pacientes con cUTI y cIAI que recibieron Imipenem/Cilastatina más Relebactam 250 mg o Imipenem/Cilastatina en los Ensayos 2 y 3

Reacción adversa	Imipenem/Cilastatina y Relebactam 250 mg ^a (N=216) N (%)	IMI + Placebo ^b (N=214) N (%)
Alteraciones de la Sangre y del Sistema Linfático		
Anemia ^c	2 (1%)	4 (2%)
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	12 (6%)	9 (4%)
Náuseas	12 (6%)	12 (6%)
Vómitos	7 (3%)	2 (2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Flebitis/Reacciones en el sitio de infusión ^d	5 (2%)	3 (1%)
Pirexia	5 (2%)	3 (1%)
Investigaciones de Laboratorio		
Aumento de alanina aminotransferasa	7 (3%)	4 (2%)
Aumento de aspartato aminotransferasa	6 (3%)	3 (1%)
Aumento de lipasa	3 (1%)	4 (2%)
Aumento de creatinina sanguínea	1 (<1%)	3 (1%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	9 (4%)	5 (2%)
Reacciones adversas del sistema nervioso central ^e	2 (1%)	5 (2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^f	4 (2%)	6 (3%)
^a Imipenem/Cilastatina (500 mg/500 mg) + Relebactam (250 mg), IV cada 6 horas. ^b Imipenem/Cilastatina (500 mg/500 mg) + Placebo, IV cada 6 horas. ^c Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina. ^d Las reacciones en el lugar de la infusión incluyen flebitis en el lugar de la infusión, eritema en el lugar de la infusión y dolor en el lugar de la infusión. ^e Las reacciones adversas del sistema nervioso central incluyen agitación, apatía, estados de		

confusión, delirio, desorientación, habla lenta y somnolencia.
†Hipertensión incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Otras Reacciones Adversas Asociadas con Imipenem/Cilastatina

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO, en estudios clínicos o durante la experiencia post-comercialización. Estas reacciones adversas no se enumeran anteriormente para los pacientes tratados con RECARBRIO en el Ensayo 1 o imipenem 500 mg/cilastatina 500 mg más relebactam 250 mg en los Ensayos 2 y 3.

Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático: agranulocitosis, aumento de eosinófilos, anemia hemolítica.

Trastornos del Sistema Nervioso: convulsiones.

Trastornos Hepatobiliares: insuficiencia hepática, ictericia.

Investigaciones de laboratorio: aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, prueba de Coombs positiva, aumento del recuento de eosinófilos.